

10/509626
PCT/JP2004/000484 #2
Rec'd PCT/P10 29 SEP 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.3.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月29日

出願番号
Application Number: 特願2003-019621

[ST. 10/C]: [JP2003-019621]

出願人
Applicant(s): 日本カーバイド工業株式会社

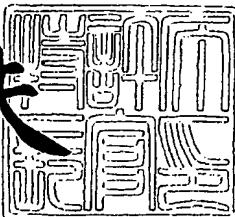


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 MK012P03

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D275/70

【発明者】

【住所又は居所】 富山県 魚津市 青島 571-1-201

【氏名】 福西陽一

【発明者】

【住所又は居所】 富山県 魚津市 新金屋 1-9-11

【氏名】 柿沼眞一

【発明者】

【住所又は居所】 富山県 魚津市 青島 571-1-302

【氏名】 石井謙一

【発明者】

【住所又は居所】 富山県 富山市 手屋 82-3

【氏名】 室谷昌宏

【特許出願人】

【識別番号】 000004592

【氏名又は名称】 日本カーバイド工業株式会社

【代表者】 松尾 博之

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 052836

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

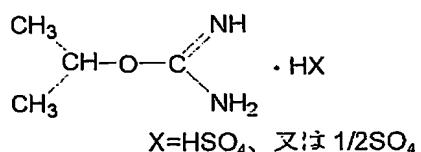
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規なO-イソプロピルイソ尿素塩及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式

【化1】



で表される新規なO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩又は硫酸塩。

【請求項2】 硫酸の存在下、シアナミドとイソプロピルアルコールを反応させることを特徴とするO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

【請求項3】 シアナミドに対する硫酸のモル比がシアナミド1モルに対し、0.9～1.2モルであることを特徴とする請求項2記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

【請求項4】 上記硫酸が濃硫酸である請求項2又は3記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

【請求項5】 上記濃硫酸の濃度が95重量%以上である請求項2～4いずれかに記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

【請求項6】 シアナミドとイソプロピルアルコールのモル比が1:2～10であることを特徴とする請求項2～5いずれかに記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

【請求項7】 反応温度が0℃～30℃である請求項2～6いずれかに記載のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の製造方法。

【請求項8】 硫酸の存在下、シアナミドとイソプロピルアルコールを反応

させて得られたO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩をアルカリ金属水酸化物で中和することを特徴とするO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、農薬及び工業的薬品の重要な中間体として有用な新規化合物であるO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩又は硫酸塩及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、O-イソプロピルイソ尿素塩酸塩に関しては公知であり、例えば、特許文献1にはその物性値が掲載されている。また、O-メチルイソ尿素硫酸塩及び硫酸水素塩に関しても、例えば、特許文献2及び特許文献3にその物性値が掲載されている。

しかしながら、本発明の

- 1) O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩
- 2) O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩

に関しては、上記の文献及びケミカルアブストラクト(Chemical Abstract)に記載が無く、また、本発明者等の知るかぎりでは、その他の文献にも記載が見当たらないので、この化合物は新規化合物であると考えられる。

【0003】

また、O-アルキルイソ尿素塩の製造に関しても多くの製造方法が提案されている。例えば、メタノール、シアナミド及び各種の酸よりO-メチルイソ尿素の塩酸塩、硫酸水素塩、硫酸塩、酢酸塩、有機スルホン酸塩等の塩が得られている。

同様に、O-エチルイソ尿素に関しても塩酸塩、硫酸水素塩、有機スルホン酸塩が得られている。

しかし、O-イソプロピルイソ尿素に関しては塩酸塩及び有機スルホン酸塩のみが報告されているだけであり、その方法は工業的製法として満足できるもので

はない。

【0004】

特許文献2、特許文献4には、シアナミドのイソプロピルアルコール溶液に濃塩酸を添加して反応させると、O-イソプロピルイソ尿素塩酸塩が得られるとある。しかし、その収率は38%と極めて低く工業的製法には適さない。

【0005】

また、特許文献1にはクロロホルムアミジニウムクロリドを用いたO-イソプロピルイソ尿素塩酸塩の製造方法が記載されている。これによると、クロロホルムアミジニウムクロリド、シアナミド及びイソプロピルアルコールからなる反応で高純度の結晶性O-イソプロピルイソ尿素塩酸塩が収率82%で得られている。

しかし、クロロホルムアミジニウムクロリドは非常に高価であり、これをシアナミドから調製する場合も収率が低いために、工業的製法には適さない。

【0006】

また、特許文献5には、シアナミドをイソプロピルアルコールと塩化水素の存在下に反応させてO-イソプロピルイソ尿素塩酸塩を得ると記載されている。

しかし、塩化水素の使用には専用設備が必要であり、さらに副生成物としてイソプロピルクロリドが生成すると考えられる。この物質は突然変異誘発特性を有する上、揮発性が高い。従って、この製造方法は環境に悪影響を与える可能性があるため、工業的には適さない。

【0007】

また、特許文献6によると、イソプロピルアルコール、シアナミド及びドデシルベンゼンスルホン酸からO-イソプロピルイソ尿素ドデシルベンゼンスルホン酸塩が97.6%で生成すると記載されている。

しかし、ドデシルベンゼンスルホン酸もまた非常に高価であることから、工業的製法には適さない。

【0008】

【特許文献1】

特開平9-12530号公報

【特許文献2】

米国特許第3931316号

【特許文献3】

特公昭52-24007号公報

【特許文献4】

英國特許第1194313号

【特許文献5】

特開平10-29983号公報

【特許文献6】

特開昭62-22751号公報

【0009】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明者等は、上記新規化合物であるO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩又は硫酸塩を得ることを目的として、前記従来技術の問題点を解決するため、環境に優しい方法で廉価な原料からの調製を検討した。

【0010】**【課題を解決するための手段】**

前記の課題は、本発明により、硫酸の存在下、シアナミドとイソプロピルアルコールを反応させることにより、高収率でO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩を得ることにより解決された。

【0011】**【発明の実施の形態】**

以下、本発明の実施の形態について詳しく説明する。

本発明のO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の主原料であるシアナミドは、収率の点から水分はできるだけ少ない方が好ましい。これは水分が多くなると副反応の尿素化が起こりやすくなるためである。したがって、シアナミドは結晶シアナミドを使用するのが好ましい。

【0012】

硫酸としては、シアナミドと同じ理由により濃度95%以上の濃硫酸を使用す

るのが好ましい。硫酸の使用量はシアナミド1モルに対し、好ましくは0.9～1.2モル、更に好ましくは1.0モルである。

【0013】

イソプロピルアルコールの使用量は、尿素生成反応抑制の観点から、シアナミド1モルに対して、好ましくは2～10モル、更に好ましくは3～8モルである。

【0014】

反応温度は、好ましくは30℃以下、更に好ましくは5～20℃であり、反応時間は2～24時間程度である。

【0015】

この反応生成物は、O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩のイソプロピルアルコール溶液の形態を有している。

O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩は、単離せずに溶液状態でグアニジノ化やピラゾール化などの反応に用いることもできるが、下記のように硫酸塩の形態で単離することも可能である。

上記O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩にアルカリ性化合物を添加後、生成した該アルカリ性化合物硫酸塩の結晶をろ過などの方法によって除去すると、O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩の溶液が得られる。これを減圧下で濃縮し、アセトンなどの貧溶媒添加により析出した結晶をろ過などによって分離した後、乾燥するとO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩を得ることができる。

【0016】

上記のアルカリ性化合物としては、例えば、アルカリ金属の水酸化物、又は、アルカリ土類金属の水酸化物等を挙げることができる。これらのアルカリ性化合物のうち、反応性の良さ及び生成する結晶分離操作性の良さ等の観点から、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの使用が好ましい。また、アルカリ性化合物の形態としては、反応性の良さ及びO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩の品質等の観点から、例えば、40%水溶液の使用が好ましい。

アルカリ性化合物の使用量は、前記O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩の収率等により異なり、実際には反応液を電位差滴定で分析し、第一変曲点と当量の

アルカリ性化合物を使用するのが好ましい。

本発明による方法では、電位差滴定による分析でアルカリ性化合物の使用量を決めることにより、少なくとも純度97%以上のO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩を得ることができる。

【0017】

更に、生成したO-イソプロピルイソ尿素硫酸塩と硫酸とを等モル反応させるとO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩が生成する。生成したO-イソプロピルイソ尿素は濃縮乾固または貧溶媒中に分散させることで単離することができる。

【0018】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明をこれらの実施例に限定するものではないことはいうまでもない。

実施例1

攪拌装置及、温度計及び原料投入装置を付けた300mlの4つ口フラスコに、イソプロピルアルコール120.40g(2.0モル)及び結晶シアナミド21.24g(純度99%、0.5モル)を仕込んで攪拌、溶解する。溶解後、濃硫酸50.56g(濃度97%、0.5モル)を反応液の温度が25℃を越えないように約1.5時間かけて滴下した。

滴下終了後、25℃以下でさらに20時間熟成すると、O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩のイソプロピルアルコール溶液が得られた。

電位差滴定で分析した生成率は、89.2%(シアナミド基準)であった。

【0019】

実施例2

上記、実施例1の反応液を攪拌及び冷却しながら、40%水酸化ナトリウム水溶液46.40g(0.46モル)を滴下した。生成した白色結晶を吸引ろ過により除去した後、イソプロピルアルコール34.4gで結晶を洗浄した。ろ液と洗液をあわせて60℃以下で減圧濃縮すると、高粘度の液体83.35gが得られ、これにアセトン246.3gを添加すると、O-イソプロピルイソ尿素硫酸

塩の白色結晶が生成した。

吸引ろ過により結晶を分離し、アセトン 64.8 g で結晶を洗浄した後、室温で減圧乾燥すると 45.30 g の O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩が得られた。

電位差滴定で分析した純度は 97.2 % であり、収率は 58.3 % (シアナミド基準) であった。

【0020】

実施例3

攪拌装置、温度計及び原料投入装置を付けた 500 ml の 4 つ口フラスコに、蒸留水 64.29 g 及び濃硫酸 64.29 g (濃度 98.1%、0.64 モル) を冷却しながら仕込み、上記 O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩 200 g (純度 97.2%、0.64 モル) を攪拌しながら添加した。反応液を減圧濃縮して濃縮液をヘキサンに分散させ、析出した結晶を吸引ろ過で分離した。室温で減圧乾燥すると 244.49 g の O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩が得られた。電位差滴定で分析した純度は 96.6 % であり、O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩基準の収率は 91.7 % であった。

【0021】

以下に各物質の分析結果を記載する。

【0022】

1) O-イソプロピルイソ尿素硫酸塩

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 200MHz)

δ (ppm) ; 1.38 (d, J=6.03 Hz, 6H, CH₃-CH(CH₃)-O-)、4.93 (m, 1H, CH₃-C H(CH₃)-O-)、4.93 (s, 4H, -C-NH₂(=NH₂))

¹³C-NMR (CDCl₃, TMS, 50MHz)

δ (ppm) ; 22.7 (CH₃-CH(CH₃)-O-)、77.5 (CH₃-CH(CH₃)-O-)、163.8 (-O-C-NH₂)

IR分析

特性吸収帯 / cm ⁻¹	帰属	強度
3293	N-H(対称伸縮)	vs
1682	N-H(変角)	vs

1543	C=N(伸縮)	m
1465	C-H(変角)	w
1389	C-H(変角、ゼミナル)	w
1188	S=O(逆対称伸縮)	w
1143	C-O-C(逆対称伸縮)	s
	指紋領域	w

融点 152.6°C

【0023】

2) O-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩

1H-NMR(CDC13, TMS, 200MHz)

δ (ppm) ; 1.41(d, J=6.03 Hz, 6H, CH₃-CH(CH₃)-O-)、4.95(m, 1H, CH₃-C H(CH₃)-O-)、4.98(s, 4H, -C-NH₂(=NH₂))

13C-NMR (CDC13, TMS, 50MHz)

δ (ppm) ; 22.7(CH₃-CH(CH₃)-O-)、78.2(CH₃-CH(CH₃)-O-)、163.8(-O-C-NH 2(=NH₂))

IR分析

特性吸収帯 / cm ⁻¹	帰属	強度
3117	N-H(対称伸縮)	vs
1678	N-H(変角)	vs
1557	C=N(伸縮)	m
1465	C-H(変角)	w
1385	C-H(変角、ゼミナル)	w
1188	S=O(逆対称伸縮)	w
	指紋領域	w

融点 87.3°C

【0024】

【発明の効果】

医薬、農薬及び工業的薬品の重要な中間体として有用な新規化合物であるO-イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩又は硫酸塩を、公害の発生がない工業的製法で

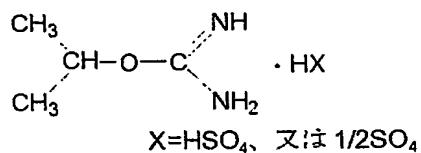
収率よく得ることができる。

○

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】



で表される新規なO—イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩又は硫酸塩及びその製造方法。

【解決手段】

硫酸の存在下、シアナミドとイソプロピルアルコールを反応させることによりO—イソプロピルイソ尿素硫酸水素塩を得、これをアルカリ金属水酸化物で中和することによりO—イソプロピルイソ尿素硫酸塩を得る。

本発明の製造方法は公害の発生がない工業的製法で上記目的物を収率よく得ることができる。

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2003-019621
受付番号 50300135873
書類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成15年 1月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 1月29日

次頁無

出証特2004-3039674

特願 2003-019621

出願人履歴情報

識別番号 [000004592]

1. 変更年月日 1999年 8月 4日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都港区港南2丁目11番19号

氏 名 日本カーバイド工業株式会社